A. Efalizumab (anti-CD11a)

Efalizumab (Raptiva®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen das β_2-Integrin CD11a, die α-Untereinheit von „Leukocyte function-associated antigen type 1", LFA-1. Efalizumab wird zur Therapie der *Psoriasis* eingesetzt (**A.1.**; s. S. 222). LFA-1 bindet an die Adhäsionsmoleküle „intercellular adhesion molecule" ICAM-1 (CD54) und ICAM-2 (CD102) auf antigenpräsentierenden Zellen (APC). Die Bindung von LFA-1 und ICAM-1 ist Voraussetzung zur Transmigration (Diapedese) von T-Zellen. So reduziert Efalizumab die Aktivierung und das „Homing" von T-Zellen in Entzündungsherde (**A.1., A.2.**).

Die Applikation von Efalizumab führt zur Herabregulation von CD11a auf T-Zellen. Histologisch ist die kutane ICAM-Färbung vermindert, die Zahl dermaler und epidermaler $CD3^+$-T-Zellen ist reduziert.

In einer großen kontrollierten Studie wurde Efalizumab (1 oder 2 mg pro kg pro Woche) für 12 Wochen subkutan verabreicht. Nach 12-wöchiger Therapie zeigten 22 % der Patienten (1 mg/kg/Woche) und 28 % der Patienten (2 mg/kg/Woche) eine mindestens 75 %ige Verbesserung des Psoriasis-Areal-und-Schwere-Index im Vergleich zu 5 % der Patienten der Placebogruppe (**A.3.**). Efalizumab wurde gut vertragen, als häufigste unerwünschte Nebenwirkungen traten leichtere Kopfschmerzen auf. Extrem selten wurden autoimmunhämolytische Anämiefälle beschrieben sowie Thrombopenien.

B. Alefacept (anti-CD2)

Alefacept (Amevive®) ist ein Fusionsprotein der ersten extrazellulären Domäne des humanen LFA-3 (CD58) und des Fc-Teils von IgG_1 (**B.1.**). Alefacept hemmt die T-Zell-Aktivierung durch Blockierung der CD2–LFA-3-Kostimulation. Da $CD45RO^+$-Gedächtnis-Effektor-T-Zellen mehr CD2 als $CD45RA^+$-naive T-Zellen exprimieren, bindet Alefacept präferentiell an Gedächtnis-Effektor-T-Zellen. Durch die Bindung des LFA-3-Teils von Alefacept an CD2 auf Gedächtnis-Effektor-T-Zellen sowie des IgG1-Teils an CD16 (Fcγ-Rezeptor III) auf NK-Zellen und Monozyten wird die Apoptose von T-Zellen induziert.

In Studien reduziert Alefacept den Psoriasis-Areal-und-Schwere-Index signifikant um 38–53 %. Alefacept (7,5 mg absolut) wurde in den USA 2003 zugelassen. Die Zulassung in Europa wurde wegen Sicherheitsbedenken (Allergien, Immunschwäche, möglicherweise auch Tumoren) verschoben.

C. Natalizumab (anti-α4-Integrin)

Natalizumab (Antegren®, Tysabri®) ist ein monoklonaler humanisierter α4-Integrin-Antikörper. Die α4-Integrin-Kette kann kombiniert mit zwei Partnern auftreten (**C.1.**): als VLA-4 ($\alpha4\beta1$; CD49d) oder als „Lymphocyte-Peyer patch adhesion molecule-1" (LPAM-1;$\alpha4\beta7$). VLA-4 und LPAM-1 sind auf allen Leukozyten außer Neutrophilen exprimiert. Rezeptor für beide Liganden ist VCAM-1 auf aktivierten Endothelzellen sowie MAdCAM-1 bei LPAM-1, welches auf Endothelzellen auf intestinalem lymphoiden Gewebe exprimiert und bei Entzündung hochreguliert ist. Durch die Bindung an α4-Integrin interferiert Natalizumab mit der Leukozyten-Transmigration und wird daher zur Therapie von Autoimmunerkrankungen wie *Multipler Sklerose* (*MS*, s. S. 254) eingesetzt.

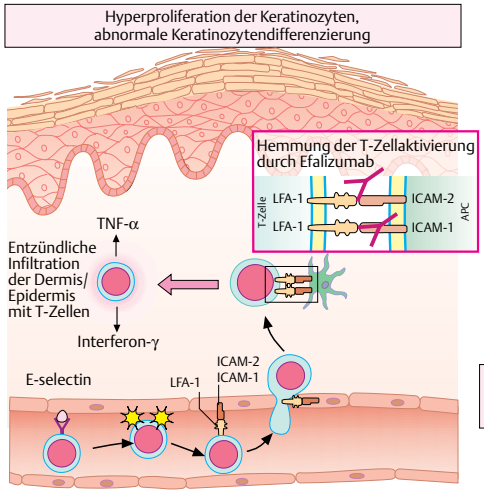
Bei MS-Patienten war Natalizumab gut verträglich und reduzierte die Anzahl neuer Hirnläsionen um ca. 90 % (**C.2.**) sowie die Rezidivrate um ca. 50 %. Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Infektionsneigung und Pharyngitis. In einigen Studien wurde Natalizumab mit Interferon erfolgreich kombiniert. Nach 2 Todesfällen durch progressive multifokale Leukencephalopathie (PML) gab es eine lange Verzögerung im Zulassungsverfahren; im Juni 2006 wurde Natalizumab aber für die schubformig-remittierende Form der MS endgültig zugelassen.

Im Augenblick wird die Effektivität von Natalizumab bei aktivem Morbus Crohn in zwei Studien untersucht.

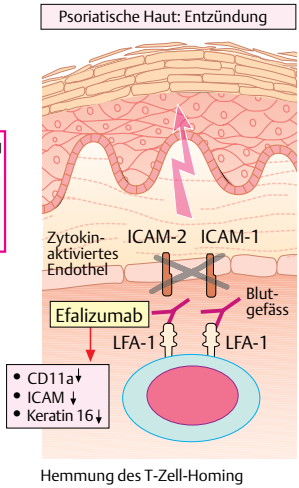
D. anti-ICAM-1 (Enlimomab)

Enlimomab (R6.5) ist ein muriner IgG2a-Antikörper gegen humanes ICAM-1. Enlimomab hemmt die Leukozytenadhäsion an vaskuläres Endothel und verhindert so die Leukozyten-Transmigration und die daraus folgende inflammatorische Gewebezerstörung. In ersten klinischen Studien hatte Enlimomab einen günstigen Einfluß auf den Krankheitsverlauf bei *rheumatoider Arthritis*, auch nahm die akute Abstoßungsrate nach *Nieren- und Lebertransplantation* ab. Im Gegensatz dazu zeigte sich ein negatives Ergebnis bei akutem *Apoplex*. Einer der Gründe hierfür scheint zu sein, daß Enlimomab Neutrophile aktivieren kann.

Pezzutto, Ulrichs, Burmester, TA der Immunologie (ISBN 3131153822), © 2006 Georg Thieme Verlag

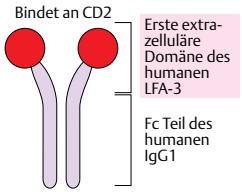


1. Aktivierung von T-Zellen: Angriffspunkt von Efalizumab

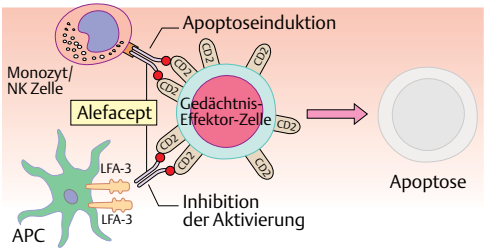


2. Homing von aktivierten T-Zellen: Angriffspunkt von Efalizumab

A. Efalizumab (anti-CD11a)

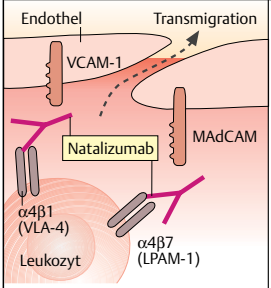


1. Alefacept blockiert die Bindung an CD2

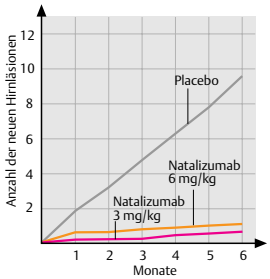


2. Wirkmechamismus von Alefacept

B. Alefacept (anti-CD2)

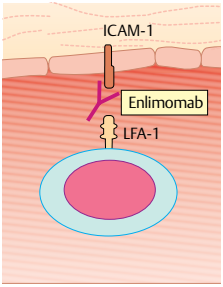


1. Wirkmechanismus



2. Kontrastmittel-Anreicherung

C. Natalizumab (anti-α4-Integrin)



D. Anti-ICAM-1: Enlimomab

Pezzutto, Ulrichs, Burmester, TA der Immunologie (ISBN 3131153822), © 2006 Georg Thieme Verlag